Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Freiburg im Breisgau
Direktor: Prof. Dr. E. Rehn

Über einige Beziehungen zwischen Lipase und Tuberkulose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Dr. Chinhong Ryang
aus Korea

1933

Buchdruckerei W. Wiemken, Freiburg i. Br., Brombergstraße 15

Referent:
Privat-Dozent Dr. E. Schneider

Dekan:
Professor Dr. E. Rehn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Einleitung

Wie allgemein bekannt ist, spielt die Lipase im Tierkörper für den Fetthaushalt des Organismus eine wichtige Rolle. Sie ist in allen Organen, im Blut, in einigen Sekretionsflüssigkeiten und in Exkreten gefunden worden. Knaffl-Lenz (1) hat zuerst die Leberlipase dargestellt und beschrieben, Rona und Bien(2) die Pankreaslipase, Hanriot (3) die Blutlipase, Vollhard (4) die Magenlipase, Hamsik (5) die Darmlipase, Scheer (6) die Speichellipase und Bloch (7) die Harnlipase. Als erster beschrieb Hanriot die Lipase des Blutes, die dann von Rona und Michaelis (8) vollständig gesichert wurde. Diese haben die Widerstandskraft der verschiedenen Lipasen auf Grund ihrer Giftempfindlichkeit unterschieden. Ueber die Beziehung zwischen Lipase und Tuberkulose hat Rona (8) zuerst angegeben, daß sich der Lipasegehalt im Blut bei schweren Krankheitszuständen vermindert, und daß zwischen der Schwere einer tuberkulösen Erkrankung und dem Lipasegehalt des Blutes ein Parallelismus bestehen soll. Durch die Versuche von Bergel(9) ist bekannt, daß der Tuberkelbazillus mit der ihn umgebenden Fetthülle schädliche Einflüsse abwehrt, und daß der Vernichtung des Tuberkelbazillus im Organismus die Entfernung seiner nach Ziehl färbbaren Fetthülle vorhergeht. Die Komponenten der Fetthülle sind durch die Untersuchung von Anderson (10), Kraut und Burger (11) aufgeklärt worden: acetonlösliche Fettfraktion, Wachsfraktion und Phosphatidfraktion, von denen nur die acetonlösliche in der Hauptsache aus eigentlichen Fetten besteht. Die acetonlösliche Fettfraktion enthält noch einen beträchtlichen Teil (27%) an freien Fettsäuren. Das eigentliche Fett wird von Glycerinestern der Palmitinsäure, Stearinsäure, Cerotinsäure und zweier neuer Säuren, der Tuberkulosstearinsäure und der Phthionsäure, gebildet. Ein Teil dieser Säuren ist nicht mit Glycerin, sondern mit einem noch nicht ermittelten Alkohol verestert.

Neuerdings hat Kanocz (12) mit Lungenlipase die Fetthülle des Tuberkelbazillus zerstört und diesen in Granula verwandeln können. Gleichzeitig hat er den Krankheitsverlauf bei infizierten Tieren durch Injektion mit Lipase günstig beeinflussen können. Alle diese Erkenntnisse haben nicht nur immunbiolo-

gische, sondern prophylaktische und therapeutische Bedeutung, weshalb ich mir vornahm, mich etwas eingehend mit den Lipase-Verhältnissen im tierischen Organismus zu befassen, und die wechselseitige Beziehung zwischen Tuberkulose und dem Gehalt an Organlipase, hauptsächlich Serumlipase, aufzuklären.

II. Experimentelles Material

Als Material benutzte ich bei den Hauptversuchen Kaninchen und Meerschweinchen, und bei den Nebenversuchen alle inneren Organe und das Blut von gesunden Hunden und Rindern. Die Lunge, Lymphknoten und der Lungentuberkelkäse des tuberkulösen Rindes wurden mir von der Serumgesellschaft Freiburg zur Verfügung gestellt. Menschliches Material wie: Magen, Darm und Niere konnte ich aus dem täglichen Operationsmaterial der Klinik verwenden.

III. Methodik

Die Darstellung der Lipase: Für die Gewinnung der Lipase aus allen Organen habe ich mich der Methode von Willstätter-Waldschmidt-Leitz (13) bedient, und für das Serum im besonderen der Methode von Rona (14). Die aus dem Serum mit Ammoniumsulfat ausgefällte Lipase wird in der gleichen Menge Glycerin aufgelöst und vor der Verwendung mit ebensoviel Wasser verdünnt. Nach der Darstellung der Serumlipase ist es nötig, den Säuregehalt des hierbei verwendeten, durch Hydrolyse sauer reagierenden Ammoniumsulfats festzustellen, um diesen nach der quantitativen Bestimmung der Lipase in Abzug zu bringen.

Die Bestimmungen der Lipase: Ich habe mich den Ausführungen von Kanocz (12) angeschlossen. 5 ccm der Lipaselösung werden mit der gleichen Menge Olivenöl (Verseifungszahl 185,5) gemischt und für 12 Stunden in den Thermostaten gestellt. Unter Anwendung des Phenolphthalein-Indikators wird sodann mit n/100 Natriumhydroxyd titriert. Die Anzahl der verbrauchten ccm Natronlauge ist ein Maß für die Menge der vorhandenen Lipase. Zur Darstellung von 5 ccm in Glyzerin gelöster Lipase gebrauchte ich zur Ausführung der Methode nach Willstätter 0,1 gr Trockenpulver. Um 5 ccm mit Wasser verdünnter, durch Glycerin gelöste Serumlipase darzustellen, benötigte ich 2,5 ccm Serum.

Fettbestimmung im Blut: Ich bediente mich der Röser'schen (15) Methode zur Bestimmung des Fettgehaltes im Blut.

Fettfärbung im Gewebe: Den Fettgehalt im Organ habe ich durch die Sudan III-Färbung festgehalten.

IV. Der Lipasegehalt im Serum von normalen Kaninchen und Meerschweinchen

Um den Lipasegehalt im normalen Serum festzustellen, habe ich 25 Kaninchen und 10 Meerschweinchen zum Versuch verwandt. Das Resultat zeigt nach folgenden Tabellen, daß der normale Lipasegehalt im Serum der Kaninchen 9,0 ist, bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2001 gr. Auffallend dabei ist, daß der Lipasegehalt in den verschiedenen Jahreszeiten differiert, und zwar im Frühling und Herbst bedeutend höher ist als im Sommer (Tab. 1). Der durchschnittliche Lipasegehalt bei Meerschweinchen ist 7,5 bei einem Körpergewicht von 380 gr. Die jahreszeitlichen Schwankungen sind hier nicht so ausgeprägt wie beim Kaninchen (Tab. 2).

Tabelle 1. Lipasegehalt im Serum von normalen Kaninchen

Datum	Tier-Nr.	Geschlecht	Körper-gewicht	Lipasegehalt (verbrauchte NaOH in ccm)
12. V.	612	♂	1535	12
12. V.	614	♂	1850	13
12. V.	615	♂	2100	13
16. V.	885	♀	2215	12
22. V.	886	♀	1925	10
12. VII.	881	♂	2520	13
12. VII.	882	♀	2135	10
12. VII.	883	♀	1910	10
14. VIII.	884	♂	2355	6
14. VIII.	887	♂	2410	6
22. VIII.	461	♂	2365	6
22. VIII.	462	♀	1680	8
22. VIII.	463	♂	1855	8
22. VIII.	464	♂	1830	10
22. VIII.	465	♂	2240	6
22. VIII.	466	♂	1500	6
25. VIII.	467	♂	3280	6
26. VIII.	469	♂	1540	6
20. IX.	855	♂	2720	6
28. IX.	477	♀	1680	11
28. IX.	478	♀	1780	5
28. IX.	479	♀	1670	10
28. IX.	480	♂	930	11
28. IX.	485	♂	1450	6
28. IX.	499	♂	1750	10
		Durchschnitt:	2001	9

Tabelle 2. Lipasegehalt im Serum von normalen Meerschweinchen

Datum	Tier-Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Lipasegehalt (verbrauchte NaOH in ccm)
15. V.	215	♂	320	8
15. V.	216	♂	370	10
17. VI.	217	♂	360	7
17. VI.	218	♂	380	8
20. VII.	504	♂	360	6
20. VII.	905	♂	400	8
20. VII.	906	♂	410	7
20. VII.	907	♂	400	8
5. X.	913	♂	420	7
5. X.	281	♀	380	6
		Durchschnitt:	380	7,5

Wenn man mit Normalserum Lipasebestimmungen macht, so ist die Spaltungsfähigkeit schwächer (ca. 1/4) als die der Lipase, welche vom selben Serum mit Hilfe von Ammoniumsulfat gewonnen wurde. Das beweist, daß im Serum ein Stoff enthalten sein muß, welcher die Wirkung der Lipase hemmt.

V. Der Einfluß von injizierter Lipase auf den Gehalt an Serumlipase und auf das Körpergewicht.

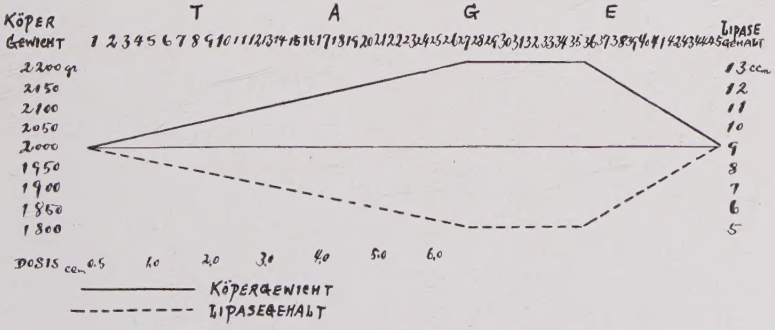
Die dazu verwandte Serumlipase von Kaninchen wurde nach der bereits geschilderten Methode von Rona dargestellt. Da die Lipase, die unter niedriger Temperatur aufbewahrt werden muß, mit der Zeit beträchtlich an Wirksamkeit einbüßt, war es nötig, alle 4 Tage neue Serumlipase darzustellen. Dabei war natürlich Voraussetzung, daß entweder stets dasselbe Tier zur Serumabgabe verwandt wurde, oder, wenn es sich über längere Zeit hinzog, wie in diesen Versuchen, Tiere mit gleichem Serumlipasegehalt benützt wurden. War der Lipasegehalt dennoch erhöht, so mußte er durch aqua dest. auf die vorgeschriebene Norm gebracht werden. Der Versuch wurde an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt, und zwar wurde die Lipase an erstere intravenös, an letztere intraperitoneal verabfolgt. Die gespritzte Dosis betrug entsprechend dem Körpergewicht beim Meerschweinchen die Hälfte vom Kaninchen (Dosis siehe Abbildung 1—3). Das Quantum war eingestellt für ein Körpergewicht beim Kaninchen von 2000 gr und einem solchen beim Meerschweinchen von 400 gr. Das Körpergewicht, der relative Lipasegehalt beim gesunden Tier, das jeweilige Intervall, in dem die verschiedenen Mengen gespritzt wurden und der verschiedene Lipasewert der injizierten Lösung bedingen den Verlauf untenstehender Kurve. Es ist ersichtlich, daß diese 5 Punkte

nicht bei jedem Versuchstier die gleichen sein können. Daraus ergibt sich aber von selbst, daß diese Kurve gewissen, wenn auch kleinen Schwankungen, unterworfen sein muß.

1. Die Tiere werden in langen Intervallen mit aufsteigender Menge Lipase gespritzt. Der Lipasewert im Serum nimmt dabei ab. Dieser Zustand ist nur dadurch zu erklären, daß sogenannte Antilipase im Serum gebildet wurde. Wenn man dieser Lipase gesunde, normale Kaninchenserumlipase in vitro zusetzt und dann die übliche Bestimmung macht, so findet man, entgegen der Vermutung, eine Erhöhung des Lipasegehalts, weil die Lipase, welche die Antilipase enthielt, durch die normale Lipase wieder aktiviert wurde. Dasselbe Ergebnis läßt sich auch mit gesunder Rinderlungenlipase feststellen. Die Lipasemenge nimmt nach 3 Tagen im Kühlschrank bei 6°C um etwa $^1/_3$ zu. Ähnliche Feststellungen lassen sich auch im Tierexperiment nachweisen. Hört man mit Lipaseinjektion auf, so ist im Augenblick der Lipaseschwund im Serum gedrosselt und nach ca. 10 Tagen erfolgt rasche Erholung bis zur Norm. Daraus kann man schließen, daß die Antilipase im selben Serum mit der ursprünglichen Lipase nicht fest neutralisiert, sondern locker gebunden ist, und daß sie ganz labil, hemmend, in den Lipaseverband eingefügt ist, sodaß schon der geringfügigste Anlass genügt, um die Antilipase zu zerstören.

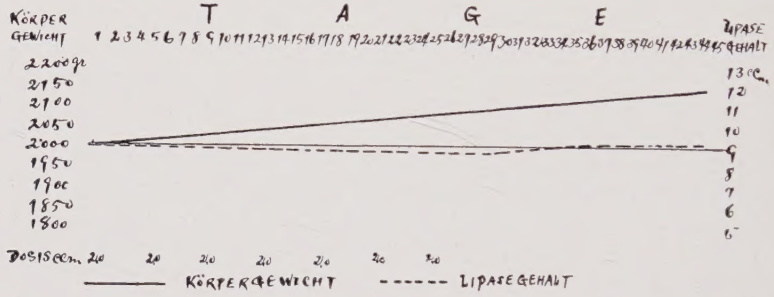
   Conform aber entgegengesetzt verläuft die Körpergewichtskurve. Sie steigt, solange Lipase injiziert wird, läuft parallel der Norm, wenn mit der Injektion gestoppt wird, um dann nach ca. 10 Tagen zur normalen Höhe abzufallen (Abb. 1).

Abb. 1. Vergleich zwischen Lipasegehalt und Körpergewicht bei Behandlung in langen Intervallen mit aufsteigender Menge Lipase



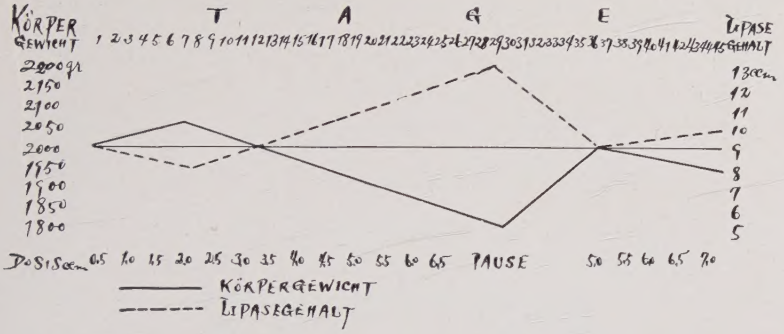
2. Wird Lipase in kleiner constanter Menge und in langen Zeitabständen injiziert, dann ist objektiv fast kein Befund zu erheben. Der Lipasegehalt bleibt nahezu konstant, und das Körpergewicht behält seine normale Größe. Eine Schwankung nach Unterbrechung der Lipasezufuhr ist nicht festzustellen (Abb. 2).

Abb. 2. Vergleich zwischen Lipasegehalt und Körpergewicht bei Behandlung in langen Intervallen mit gleicher Menge Lipase



3. Die Tiere werden in kurzen Intervallen mit aufsteigender Menge Lipase behandelt. Die Serumlipase fällt für einen kurzen Augenblick ab, um sodann wieder anzusteigen. Allerdings kann der Organismus durch die kleine Menge Lipase die Antilipase erzeugen; werden aber größere Mengen in kurzen Intervallen injiziert, dann kommt der Organismus nicht mehr nach Antilipase zu bilden, und die eingespritzte Lipase wird nun ein Fremdkörper im Serum. Es ist hier auf die Arbeit von Rona (16) zu verweisen, der die Fremdkörper im Serum durch ihre Giftempfindlichkeit von der eigentlichen Serumlipase unterschied. Diese gespritzte Lipase ist aber nur in ganz labilem Zustand vorhanden. Die Labilität der Lipase ist am besten daran zu erkennen, daß, falls die Lipaseinjektion für 10 Tage unterbrochen wird, normale Mengen an Lipase vorgefunden werden. Ob die Lipase mit dem Harn oder sonstwie ausgeschieden wurde, konnte nicht ermittelt werden. Die Eigenschaft dieser Lipase ist der ganz normalen identisch. Das Körpergewicht nimmt nach und nach ab (Abb. 3).

Abb. 3. Vergleich zwischen Lipasegehalt und Körpergewicht bei Behandlung in kurzen Intervallen mit aufsteigender Menge



4. Die Tiere, die in kurzen Intervallen, aber mit kleiner constanter Dosis an Lipase behandelt wurden, zeigten, daß sie zuerst imstande waren, etwas Antilipase zu bilden. Nach 2 Wochen aber war die aktive Immunität erschöpft, sodaß jetzt der Lipasegehalt im Blut successiv ansteigen konnte. Dabei sank das Körpergewicht ständig. Die Kurve ist mit Abb. 3 ähnlich.

5. Betrug das Körpergewicht mehr als 3000 gr beim Kaninchen oder mehr als 500 gr beim Meerschweinchen, so konnte man feststellen, daß die aktive Immunität noch nicht ganz erloschen war, und daß deshalb die gebildete Antilipase ein noch langsameres Ansteigen der Gewichtskurve bewirkte. Wurde nun auch hier mit der weiteren Lipasezufuhr aufgehört, so konnte man feststellen, daß diesmal der Abfall der Kurve schon nach 3 Tagen erfolgte, um sich wieder langsam der Norm anzugleichen. Die Kurve ist mit Abb. 1 ähnlich. Der Ausschlag, den man durch diese Lipasebehandlung bei Kaninchen und Meerschweinchen erhält, könnte auch als Fremdeiweiß-Reaktion aufgefaßt werden. Da jedoch die Kurven bei beiden Tierarten identisch sind, ist die Eiweißkomponente auszuschliessen und der Betrag allein für Lipase zu bewerten.

VI. Der Einfluß von injizierter Lipase auf den Fettspiegel im Blut und in den Organen.

Der normale Fettgehalt im Blut der Meerschweinchen beträgt 0,01—0,015 gr pro 10 ccm. Dies wurde nach der bereits erwähnten Röser'schen Methode bestimmt (Tab. 3).

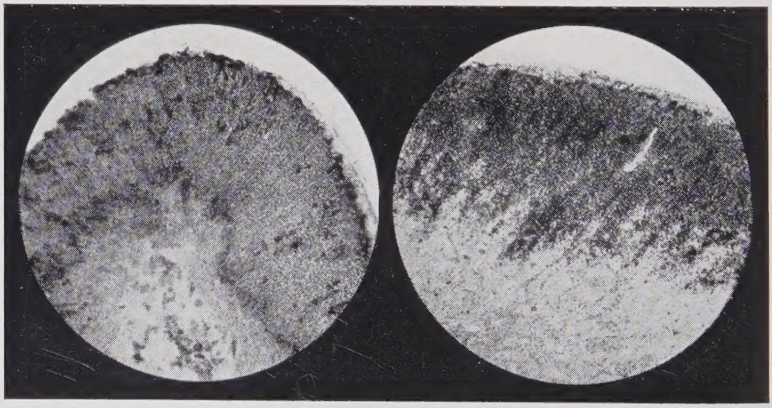
Tabelle 3. Der normale Lipase- und Fettgehalt des Blutes bei Meerschweinchen

Tier Nr.	Körpergewicht	Lipasegegehalt	Fettgehalt
691	500	8,0	0,012
692	380	7,5	0,014
693	360	7,5	0,010
694	450	7,5	0,015
695	430	8,0	0,015
696	420	6,5	0,013
697	330	8,0	0,010
Durchschnitt:	410	7,5	0,0127

Normale Meerschweinchen werden ein einziges Mal mit 3 ccm Kaninchenserumlipase intraperitoneal behandelt. Dabei ergibt sich das sonderbare Resultat, daß der Fettgehalt des Blutes nach 5 Stunden auf etwa 0,008 gr pro 10 ccm absinkt, während der Fettgehalt der Organe nicht merklich verändert wird. Werden dagegen die Meerschweinchen mit aufsteigender Menge in langen Intervallen gespritzt, so bildet sich, wie bereits mitgeteilt, im Blut Antilipase. Diese behindert aber die Wirkung der ursprünglichen Lipase, sodaß jetzt der Fettspiegel im Blut stark ansteigt (0,02 gr). Die Organe verlieren auch hierbei nicht wesentlich an Fettgehalt, z. B. enthielten die 3 Schichten der Nebennierenrinde viele große Fetttropfen, die sich leicht nach der Sudan-III-Methode färben ließen (Abb. 5).

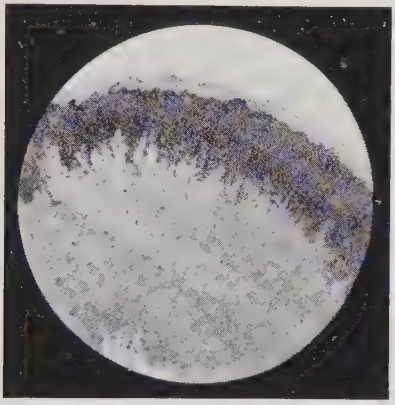
Abb. 4. Normale Nebenniere

Abb. 5. Nebenniere mit Lipase in aufsteigender Menge und in langen Intervallen behandelt



Werden aber obige Dosen in kurzen Intervallen (2 Tage) gespritzt, so erfolgt ein beträchtliches Absinken des Fettspiegels, sowohl im Blut als auch in den Organen. Nach 10 maliger Lipaseinjektion waren z. B. die Zonae Glomerulosa und Reticularis der Nebenniere vollkommen fettfrei, während die Zona fasciculata noch wenige und feine Fettkügelchen enthielt. Diese waren aber auch schon verschiedenen Veränderungen unterworfen, denn die Sudan-III-Färbung war nur noch schlecht und hauchdünn auszuführen (Abb. 6).

Abb. 6. Nebenniere nach Behandlung mit Lipase in aufsteigender Menge und in kurzen Intervallen



Es ist erklärlich, daß die Rindensubstanz der Nebenniere zufolge des Fettschwundes stark verringert wurde, und so das makroskopische Bild der Rindenatrophie in Form eines schmalen Ringes entstand. Blumensaat (17) hat festgestellt, daß der Lipasegehalt der Nebenniere bei malignen Tumoren stark abnimmt. Bernhard (Giesen) berichtete auf dem Mittelrhein. Chirurgenkongreß in Freiburg im Juli 1932, daß der Lipasegehalt des Blutes bei Carcinomkranken stark ansteigt. Ida (18) hat in seiner Arbeit: „Morphologische und chemische Untersuchungen über den Lipoidgehalt der Nebennierenrindensubstanz" festgestellt, daß sich der Lipasegehalt der Nebennierenrinde von Leichen in sämtlichen Lebensaltern bei nahezu allen Krankheiten verändert und daß er parallel mit dem Blut-Lipoidgehalt wechselt.

Meerschweinchen, die in langen Intervallen (4 Tage) mit kleinen Mengen (1 ccm) behandelt wurden, zeigten nach 1 Monat keine wesentliche Veränderung des Fettspiegels im Blut und den Organen.

In kurzen Intervallen (2 Tage) mit kleinen Dosen (1 ccm) gespritzte Tiere mit einem Körpergewicht unter 400 gr zeigten ein leichtes aber deutliches Absinken des Fettgehaltes im Blut und in den Organen.

Die Tiere über 500 gr haben gleichfalls Antilipase gebildet, die die Wirkung der ursprünglichen Lipase hemmte und so der Fettgehalt im Blut und in den Organen leicht anstieg (Tab. 4).

Tabelle 4. Die Beziehungen von Körpergewicht, Lipasegehalt und Fettgehalt des Blutes beim gesunden Meerschweinchen nach Lipaseinjektion

Menge der gespritzten Lipase	Interwall der jeweils eingespritzten Lipasemenge	Tier Nr.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Lipase Gehalt in 2,5 ccm Serum	Fettgehalt gr (in 10 ccm Blut)
Aufsteigende Mengen	Lange Intervalle	280	405	580	5	0,022
		285	366	430	6	0,018
		681	380	470	6	0,020
	Durchschnitt:		383	493	5,7	0,020
	Kurze Intervalle	902	420	390	12	0,020
		718	380	360	12	0,010
		633	400	340	10	0,009
	Durchschnitt:		400	363	11,3	0,0087
Gleiche Mengen	Lange Intervalle	903	380	400	8,3	0,012
		719	400	420	7,5	0,013
		685	375	390	7,0	0,010
	Durchschnitt:		385	403	7,6	0,0117
Kleine Mengen unter 400 gr	Kurze Intervalle	703	380	350	10	0,009
		242	400	380	8	0,013
		686	375	340	8	0,011
	Durchschnitt:		385	357	8,7	0,011
Mengen über 500 gr	Kurze Intervalle	682	580	580	7,2	0,015
		684	550	620	7,0	0,017
		685	600	720	6,8	0,019
	Durchschnitt:		560	640	7,2	0,017

VII. Der Lipasegehalt der tuberkulösen Organe, des Käses und des Serums beim Menschen, Rind und Meerschweinchen.

Der Lipasegehalt der tuberkulösen Niere von Menschen wurde an zwei Nieren gemessen und ein Wert von 4,5 festgestellt. Ein Vergleich mit gesunder menschlicher Niere ist leider nicht möglich gewesen, sodaß über den Befund nichts Positives ausgesagt werden kann. Wenn man einen Vergleich mit gesunder Rinderniere anführen darf, so ergibt sich bei

einem Lipasegehalt von 7,5 bei der tuberkulösen Menschenniere eine Differenz von 3,0. Auffallend ist, daß der Lipasegehalt der Rinderlunge geringer ist, als der der Hilusdrüsen. Dies macht sich auch bei der tuberkulös infizierten Lunge bemerkbar, wo die Differenz im Vergleich zur Hilusdrüse = 1 wie normal beträgt. Der Abfall des Lipasegehaltes beträgt in beiden Fällen = 3. Im Rinderlungenkäse findet man einen Lipasegehalt von 3 (Tab. 5).

Tabelle 5. Der Lipasegehalt der tuberkulösen Organe und des Käses beim Rind

Krankheitszustand	Lunge	Hilusdrüse	Käse von Lungentuberkulose
Tuberkulose	4	5	3
Normal	7	8	—

Vergleicht man den Lipasegehalt der Lunge, der Leber, der Niere, des Muskels und des Serums des tuberkulös infizierten Meerschweinchens mit dem normalen Lipasegehalt dieser Organe, so findet man nach 4-wöchiger Erkrankung ein ziemliches Absinken des Betrages, z. B. für Serum 6,5. Diese Lipase wird in vitro durch normale Kaninchenserumlipase oder normale Rinderlungenlipase aktiviert. Man kann dabei vermuten, daß diese Lipase bereits Antilipase enthielt, die vom Tuberkelbazillus als Abwehrstoff (Exotoxin) gebildet wurde. Nach 7-wöchiger Erkrankung ist der Lipasewert des Serums und der Organe weiter abgesunken, z. B. für Serum 4,5 (Tab. 6).

Tabelle 6. Der Lipasegehalt in den Organen und im Serum des tuberkulös infizierten und normalen Meerschweinchen

Infektionsdauer	Tier Nr.	Körpergewicht Anfang der Versuche	Körpergewicht Ende der Versuche	Lipasegehalt Lunge	Leber	Niere	Muskel	Serum
Nach	204	360	310	4	7	6	7	7
4wöchiger	205	340	300	4	7,5	5	6,5	6
Infektion	206	370	320	4	6,5	4	6	6,5
Durchschnitt:		357	310	4	7	5	6,5	6,5
Nach	209	350	270	3	6	5	6	5
7wöchiger	211	360	280	2,5	5	4	5	4,5
Infektion	213	358	260	2	4	3	4	4
Durchschnitt:		356	270	2,5	5	4	5	4,5
	215	320	—	7	9	8	8	8
Normal	217	360	—	6	10	7	8	7
	506	410	—	6,5	8	6	8	7,5
Durchschnitt:		360	—	6,5	9	7	8	7,5

Je schwerer der Krankheitsverlauf ist, desto mehr wird die Lipasewirkung gehemmt. Dieses dürfte aber denselben Grund haben, wie beim Tuberkelkäse, der mehr Tuberkulin als Antilipase enthält. Zu diesem Ergebnis läßt sich noch ergänzend mitteilen, daß bereits Frisch und Kollert (19) aus der Höhe des jeweiligen Lipasetiters die Prognose der Erkrankung zu stellen versuchten. Nach diesen Autoren besitzen die gutartigen und heilbaren tuberkulösen Formen meist wesentlich höheren Lipasetiter als diejenigen mit ungünstiger Prognose. Fernerhin läßt sich auch die Prognose der Tuberkulose nach dem Ausmaß der aktivierenden Kraft der normalen Serumlipase auf Tuberkelserumlipase stellen. Auffallend bei den tuberkulös infizierten Tieren ist, daß sie, trotz vermindertem Lipasegehalt im Blut und in den Organen, ständig an Gewicht abnehmen.

Im Tuberkelkäse sieht man keine typischen Tuberkelbazillen, sondern vielmehr Much'sche Granula (Danin 20). Grund hierfür dürfte folgender sein:

1. Der Käse enthält keinen Nährstoff für die Tuberkelbazillen.

2. Der Käse enthält, wenn auch wenig, Lipase (3,0).

Die Käselipase wird weder durch Normal- noch durch Granula-Immunserumlipase (siehe Abschnitt 10 dieser Abhandlung) aktiviert, sodaß man glauben könnte, es sei etwas darin vorhanden, was diese hemmt. Hierbei liegt der Grund darin, daß im Tuberkelkäse starkes Endotoxin der Tuberkelbazillen (Tuberkulin) vorhanden ist, das als Inaktivator wirkt. Zu erinnern ist dabei an die Versuche von Falkenheim und György (21), wonach die Spaltung des Tributyrins durch Vorbehandlung des Serums mit Tuberkulin gehemmt wird.

VIII. Der Einfluß der Lipase auf den Tuberkelbazillus

Zuerst wurde Sputum mit gleicher Menge 15% iger Antiforminlösung 1 Stunde im Schüttelapparat belassen und 30 Minuten centrifugiert. Das Sediment wurde sodann 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und zentrifugiert. Dieses homogenisierte Sediment wurde nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode gefärbt, und normale Tuberkelbazillenformen festgestellt. Andere noch ungefärbte Tuberkelbazillen wurden mit normaler Kaninchenserumlipase behandelt und 24 Stunden im Thermostaten belassen. Sodann wurde das Präparat nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode gefärbt und man konnte erkennen, daß aus der Normalform der

Tuberkelbazillen perlschnurartige Gebilde entstanden oder nahezu entfärbte verschleierte Formen sichtbar waren. Anders dagegen war es, wenn das Sendiment, welches mit Serumlipase 60 Stunden im Thermostaten belassen und dann abzentrifugiert wurde, nach der Methode Ziehl-Neelsen gefärbt wurde. Hierbei war es nicht möglich, die Normalform der Bazillen zu erkennen, sondern es konnten nur verstreute Granulaformen, durch die Methode von Much (22) sichtbar gemacht, unter dem Mikroskop festgestellt werden. Diese Tatsache spricht dafür, daß die Wirkung der Lipase auf den Tuberkelbazillus darin besteht, daß sie seine Fetthülle zerstört, und damit auch die weitere Lebensfähigkeit des Bazillus beeinträchtigt.

IX. Die infizierende Kraft von Granula

Wird der Tuberkelbazillus durch Lipase aufgelöst, so entsteht wie schon oben angegeben, ein körniges Gebilde, die sogenannte Granula. Diese ist nach Calmette (23) das letzte Glied einer unendlichen Entwicklungsreihe, deren jedes einzelne eine andere Krankheitsform verursacht. Wenn man nun sowohl Granula, als auch echte Tuberkelbazillen im Tierversuch verimpft, so kann man sehen, daß die Tiere mit Granula geimpft viel länger leben und einen höheren Lipasespiegel im Blut haben, als die mit echten Tuberkelbazillen behandelten. (Tab 7-8).

Tabelle 7. Mit Granula infizierte Tiere

Tier Nr.	Körpergewicht Anfang	Ende	Lipasegehalt im Serum	Getötete + oder gestorbene † Tiere nach Tagen
201	350	300	6	50 +
202	360	310	6,5	50 +
203	340	270	5,5	50 +
Durchschnitt:	350	293	6,0	50 +
normal	363	—	7,5	—
210	350	300	—	97 †
212	340	240	—	96 †
214	370	310	—	86 †
Durchschnitt:	353	283	—	93 †

Tabelle 8. Mit Tuberkelbazillen infizierte Tiere

283	280	260	—	43 †
292	350	260	—	47 †
293	370	240	—	46 †
584	400	270	—	38 †
579	360	280	—	48 †
582	340	260	—	48 †

Durchschnitt:	367	267	—	45 †
nach 4 Wochen	357	313	6,5	28 +
nach 7 Wochen	356	270	4,5	42 +

Werden Meerschweinchen mit echten Tuberkelbazillen infiziert, so gehen die Tiere sehr bald an exsudativer Phthise zu Grunde.

Wird dagegen mit Granula infiziert, dann verläuft die gesamte Erkrankung viel ruhiger und mehr produktiv. Man kann hier sehr bald Bindegewebefasern um den Tuberkel feststellen, die ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindern.

Neumann und Matson (24) haben die gutartig verlaufende Tuberkulose von der bösartigen daran unterschieden, daß sich im Sputum nur Granula vorfand. Das würde sich ebenfalls mit obigen Versuchen decken.

X. Durch Granula erzeugtes Immunserum beim Kaninchen

Die Tiere werden mit Granula, (1 Million pro 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung), welche bei 60° C 1 Stunde sterilisiert wurde, in aufsteigender Menge subcutan geimpft. Mit 0,1 ccm wurde begonnen, um dann alle 4 Tage weitere 0,2 ccm 3 Monate lang zu injizieren. Das Tierserum bildete daraufhin Immunkörper. Bei der Opsoninuntersuchung findet man einen Opsoninindex von 5/3. Dieser Wert wurde auf folgende Weise gefunden: 2 ccm Terpentinöl werden an ein Kaninchen per os gegeben. Nach 3 Tagen zeigt das Tier eine ausgesprochene Leukocytose. 50 ccm dieses Blutes werden mit Kaliumoxalat behandelt und in eine Meßbürette gebracht. Man bekommt so eine 3-Schichtung des Blutes, zuunterst die roten Blutkörperchen, darüber eine trübe weiße Schicht, bestehend aus Leukocyten und zuoberst das Serum. Es läßt sich so relativ leicht die Leukocytenschicht von den beiden anderen Schichten trennen. Diese wird in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung zur Suspension gebracht. Bringt man zu dieser Leukocytensuspension Normalserum und Tuberkelbazillen, so kann man erkennen, daß jeder Leukocyt 3 Tuberkelbazillen phagocytieren kann. Nimmt man aber statt Normalserum Immunserum, so werden diesmal 5 Tuberkelbazillen phagocytiert. Das Verhältnis von Normal- zu Immunserum im Bezug auf seine Wirkung auf Tuberkelbazillen beträgt also 5:3.

Leonhard, Rogess, Pomaret u.a.m. vermuteten schon, daß die Bazillen, die der Fetthülle beraubt sind, leichter phagocytiert werden können. Der Lipasegehalt im Blutserum nimmt

dabei beträchtlich zu, und die Spaltungsfähigkeit gegen die Fetthülle der Tuberkelbazillen und die aktivierende Fähigkeit gegen die Tuberkelmeerschweinchenserumlipase oder Tuberkelorgangewebelipase ist in vitro sogar noch stärker als normale Lipase. Aber die Tuberkelkäselipase kann durch sie nicht aktiviert werden, sondern es sieht so aus, als ob die Immunserumlipase leicht gehemmt wird. Man möchte vermuten, daß das Immunserum als Antigen von der Granula, welche bei der Zerstörung der Fetthülle mit der Lipase das Endotoxin verloren hat, gebildet wurde. So ist dieses Serum nicht ein Antitoxin, sondern ein antibazilläres Serum. Man beläßt Tuberkelbazillen in Serumlipase 60 Stunden im Thermostaten. Die gebildete Granula wird abzentrifugiert und der Lipasewert der Flüssigkeit bestimmt. Dabei ergibt sich, daß der Lipasegehalt dieser Restlösung bedeutend geringer ist, als zu Beginn. Der Grund dafür liegt darin, daß 1. Tuberkulin in der Flüssigkeit ist, wie schon Falkenheim (21) berichtet hat, und 2. daß die acetonlösliche Fettfraktion der Tuberkelbazillen an die Lipase gebunden ist, wie Kraut und Burger (11) angegeben haben, die beide eine hemmende Wirkung auf die Lipase ausüben.

XI. Der Einfluß von Lipase- und Granulabehandlung auf tuberkulös infizierte Meerschweinchen

Bei tuberkulös infizierten Meerschweinchen (0,1 mg) wurde nach einer Inkubationszeit von 10 Tagen angefangen, mit Normalserumlipase, mit Immunserumlipase und mit Granula in verschiedenen Zeiträumen und in verschiedener Menge zu spritzen. Normal- und Immunserumlipase wurde intraperitoneal verabfolgt. Granula wurde subcutan injiziert.

Interessant an dem Ergebnis ist, daß die Tiere, die fortwährend mit kleineren Mengen behandelt wurden, ziemlich lange lebten, wohingegen die Tiere, bei denen die Behandlung nach 60 Tagen abgebrochen wurde, sehr rasch eingingen. Der Lipasegehalt dieser Tiere war stets höher als der des nicht behandelten Kontrolltiers.

Wenn man mit einer großen Menge Lipase das tuberkulöse Tier behandelt, so stirbt es schnell, trotzdem der lokale Herd gering ist. Dafür kann man folgende 2 Gründe anführen: 1. Das Körpergewicht wird durch die große Dosis an Lipase vermindert, und dadurch schwindet die Widerstandskraft. 2. Durch die große Dosis Lipase werden viele Tuberkelbazillen zerstört und demzufolge eine große Menge Endotoxin frei in die Blutbahn des Tierkörpers geworfen, das diesen vergiftet.

Kleinere Dosen sind dagegen von geradezu frappantem Einfluß auf den erkrankten Organismus. 1. Das Körpergewicht und die Widerstandskraft werden dabei nicht beeinflußt. 2. Die Tuberkelbazillen werden zerstört und ihre kleine Menge Endotoxin wirkt nur als Antigen, das daraufhin im Körper Autoimmunität hervorruft (Tabelle 9.).

Tabelle 9. Mit normaler Kanichenserumlipase behandelte Tiere

Menge und Intervall der jeweiligen Injektion	Tier Nr.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Lipase-gehalt	getötete + oder gestorbene † Tiere nach Tagen
Alle 4 Tage 1 mal je 5 ccm	219	380	240	—	27 †
	220	360	260	—	22 †
	914	350	260	—	23 †
Durchschnitt:		363	253	—	24 †
Alle 4 Tage 1 mal je 1 ccm	221	380	370	6,5	49 +
	222	390	395	7,5	49 +
	223	400	380	7,0	49 +
Durchschnitt:		350	382	7,0	49 +
Alle 4 Tage 1 mal je 1 ccm dauernd gespritzt	208	360	296	—	124 †
	224	370	305	—	98 †
	225	340	250	—	105 †
Durchschnitt:		390	282	—	109 †
Alle 4 Tage 1 mal je 1 ccm nur die ersten 60 Tage gespritzt	226	330	270	—	84 †
	227	360	240	—	81 †
	228	350	250	—	87 †
Durchschnitt:		348	253	—	84 †

Nach Shiga (25) werden alle Immunkörper mit dem Eiweiß durch Ammoniumsulfat ausgefällt. Wird mit kleinen Dosen immunserumlipase behandelt, so ist das Resultat besser als mit normaler Serumlipase, weil die Immunserumlipase außer der Wirkung der allgemeinen Lipase noch Antikörper enthält, die ebenfalls im ausgefällten Substrat enthalten sind (Tab. 10).

Tabelle 10. Mit Immunserumlipase behandelte Tiere

Menge und Intervall der jeweiligen Injektion	Tier Nr.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Lipase-gehalt	getötete + oder gestorbene † Tiere nach Tagen
Alle 4 Tage 1 mal je 1 ccm	229	385	380	7,5	49 +
	230	340	355	7,5	49 +
	231	370	365	6,8	49 +
Durchschnitt:		365	366	7,1	49 +

Alle 4 Tage 1 mal je 1 ccm dauernd gespritzt	232	390	250	—	115 †
	233	380	360	—	72* †
	234	340	220	—	100 †
Durchschnitt:		370	257	—	113 †
Alle 4 Tage 1 mal je 1 ccm nur die ersten 60 Tage gespritzt	235	355	245	—	80 †
	236	375	260	—	90 †
	237	350	265	—	88 †
Durchschnitt:		360	263	—	86 †

* an Staphylokokken-Pleuritis eingegangen

Zu bemerken ist noch, daß die mit Granula behandelten Tiere durchweg früher starben, als die mit Lipase behandelten, jedoch länger lebten, als die Kontrolltiere (Tab 11).

Tabelle 11. Mit Granula behandelte Tiere

Menge und Intervall der jeweiligen Injektion	Tier Nr.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Lipasegehalt	getötete + oder gestorbene † Tiere nach Tagen
Alle 4 Tage 1 mal mit aufsteigender Menge gespritzt	238	375	370	7,4	49 +
	239	390	395	6,8	49 +
	240	340	350	6,8	49 +
Durchschnitt:		368	372	7,0	49 +
Alle 4 Tage 1 mal mit aufsteigender Menge dauernd gespritzt	241	350	255	—	92 †
	242	360	270	—	88 †
	243	365	240	—	90 †
Durchschnitt:		358	255	—	90 †
Alle 4 Tage 1 mal nur die ersten 60 Tage mit aufsteigender Menge gespritzt	244	395	260	—	78 †
	245	365	255	—	82 †
	246	370	245	—	80 †
Durchschnitt:		376	253	—	80 †

Diese Versuche zeigen, daß man mit Lipase gegen die Tuberkulose sehr gut ankämpfen kann. Canocz (12) hat bereits mitgeteilt, daß er mit Lungenlipase gut auf die tuberkulös erkrankten Tiere einwirken konnte. Ich habe nicht wie Canocz mit Lungenlipase, sondern mit Serumlipase behandelt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Globuline des Serums durch Ammoniumsulfat ausgefällt werden, und daß diese Eiweiße die Lipase in einer uns noch unbekannten Weise gebunden enthalten. Dies dürfte meines Erachtens der Grund für die guten Resultate sein, indem das Eiweiß als unspezifischer Reizkörper den Boden für eine günstige Wirkung der Lipase schafft.

Bei meinen Versuchen fiel mir stets auf, daß sich die Tiere nach der Injektion in einem starken Erregungszustand befanden. Dies rührt vom Glycerin her, das bis heute das einzige Lösungsmittel für Lipase darstellt. Solange uns ein reizloseres Lipaselösungsmittel nicht zur Verfügung steht,

solange können wir die sonst günstigen Resultate im Tierversuch nicht auf den Menschen übertragen.

XII. Der Lipasegehalt der normalen Organe und ihre Empfindlichkeit für Tuberkulose

Wir kennen durch die Versuche von Bergel (26) und Puder das Bestreben des Organismus, die Fetthülle des Tuberkelbazillus zu spalten. Dabei wird der Organismus zum Katalysator der eigenen immunbiologischen Schutzeinrichtung, in dem er sich bemüht, den Tuberkelbazillus in eine solche Form zu bringen, welche von der Schutzeinrichtung angegriffen werden kann. Nach allen vorangegangenen Versuchen spielt die Lipase eine entscheidende Rolle im Haushalt des Körpers, weshalb die katalytische Fähigkeit des Organismus ohne weiteres auf deren Konto geschrieben werden darf. Wenn man die wenigen Lipasewerte aus gesunden Organen des Menschen mit denen der tierischen Organe vergleicht, so findet man nahezu übereinstimmende Beträge. Interessant ist, daß besonders die Organe im menschlichen Organismus für Tuberkulose empfindlich sind, die im Tierkörper einen geringen Lipasegehalt aufweisen, z. B. Niere, Darm, Lunge, Nebenhoden, Lymphdrüse usw. Viel Lipase und dadurch weniger empfindlich auf Tuberkulose sind, Schilddrüse, Pankres, Leber, Magen usw. Als Beispiel kann man den Lipasegehalt von Hoden und Nebenhoden anführen, der beim Rind 11 bezw. 7 beträgt. Es ist bekannt, daß primäre Tuberkulose im Hoden im Gegensatz zum Nebenhoden nur selten oder nahezu nie auftritt; den Grund dafür kann man aus diesen Zahlen ersehen:

Tabelle 12. Lipasegehalt des Serums und der Organe des Rindes, Hundes, Kaninchens und Meerschweinchens

Organe	Rind	Hund	Kaninchen	Meerschweinchen
Pankres	28	25	—	—
Schilddrüse	14	13	—	—
Leber	12	12	10	9
Hoden	11	10	—	—
Magen	10	10	8,5	8,5
Muskel	8	7,5	7,5	7,0
Herz	8	7,5	7,5	7,0
Gehirn	8	7	7	7
Milz	8	7	—	—
Niere	7,5	7	6,5	6,5
Hiluslymphdrüse	7	6,5	—	—
Lunge	7	6,5	6,5	6,5
Nebenhoden	7	6,5	—	—
Darm	6,0	6,5	6,0	6,0
Blutkuchen	3	2,5	2,5	2
Serum	10	9	9	8

Nach Pollag (27) und Fränkel (28) wird die Schilddrüse bei der acuten Miliartuberkulose angegriffen, während bei der chronischen Tuberkulose die Miterkrankung der Schilddrüse schon wesentlich seltener ist. Die Miliartuberkel bei acuter Miliartuberkulose finden sich meist im Stroma der Schilddrüse. Schimodaira (29) hat bereits im Tierversuch nachgewiesen, daß die Schilddrüse von der Tuberkulose schwerer angegriffen wird, als andere Organe. Wegelin (30) hat angegeben, daß sehr häufig eine Neubildung von Bindegewebe in der Umgebung von Tuberkeln auftritt, wenn eine tuberkulöse Erkrankung der Schilddrüse vorliegt. Sie vermag dann so hochgradig zu werden, daß Bilder von Sklerose histologisch festgestellt werden können, und daß durch die Bindegewebsneubildung das Bild der Riedel'schen eisenhaltigen Struma vorgetäuscht werden kann.

Bei der Pankreastuberkulose unterscheidet Seyfahrt (31) 3 Arten: 1. Die chronische tuberkulöse Pankreatitis, 2. die größeren von tuberkulösen Prozessen der Umgebung (besonders Lymphknoten) auf das Pankreas übergreifenden tuberkulösen Herde, 3. die im interstitiellen Gewebe des Pankreas selbst vorkommenden größeren oder kleineren, zumeist miliaren Tuberkel. Hoppe-Seyler (32) nimmt an, daß die Pankreatitis, wenn auch selten vorkommend, meist toxisch bedingt ist. Weichselbaum (33) fand unter 73 an chronischer allgemeiner Tuberkulose Erkrankten nur einen mit hyaliner Degeneration des Inselapparats. Ferner fand er in 6 Fällen amyloide Degeneration der kleinen Gefäße und auch der Inseln, während das Epithel gut erhalten war. Seyfarth hat den interessanten Fall der tuberkulösen Zerstörung des Pankreas beschrieben, wobei große Teile desselben ganz atrophisch geworden sind, die centroazinären Zellen überall vermehrt waren, und vielerorts ausgedehnte Umbildungen des Parenchyms zu Inselgewebe stattgefunden hat. Daß die tuberkulösen Herde im Pankreas für Tuberkulose etwas atypisch waren, fiel Seyfarth wie zuvor schon Carnot (34), Chabrol (35) und Lefas (36) auf. Die Angaben dieser Autoren stimmen sowohl darin überein, daß Tuberkulose in der Schilddrüse und dem Pankreas nur selten vorkommt, als auch, daß im Falle einer Infektion dieser Organe, hauptsächlich das interstitielle Gewebe ergriffen wird. Die Herde sklerosieren sehr leicht und sind den sonstigen tuberkulösen Infekten ziemlich unähnlich. Das gesamte Bild läßt sich mit Tuberkulose, die durch Granula erzeugt wurde, wiedergeben. Interessant bei der Pankreastuberkulose ist, daß sie fast immer nur den Inselapparat erfaßt, während der Sekretions-

teil der Drüse frei von Tuberkulose bleibt. Dieser letztere Teil vermehrt sich meist dabei, oder bleibt constant. Daraus läßt sich leicht folgern, daß die Pankreasinseln keine oder jedenfalls viel weniger Lipase enthalten, als die acinösen Teile.

Als Lipasegehalt des Magens beim Menschen findet man 10 im Gegensatz zum Dickdarm, wo der Wert auf 6 absinkt. Der Serumlipasegehalt ist wieder höher und beträgt 9.

Die Erklärung genügt uns nicht, daß der Magen allein wegen der desinfizierenden Wirkung der 0,2%igen Salzsäure von der Tuberkulose nicht angegriffen wird. Bekanntermaßen ist gerade die Fetthülle des Tuberkelbazillus besonders resistent gegen Säure-Einwirkung. Der Lipasegehalt des Magens ist höher als der des Darms. Andererseits wissen wir, daß im Duodenum und Jejunum höchst selten Tuberkulose zur Entstehung kommt, auf Grund des vermehrten Lipasegehalts des Pankreas. Und so läßt sich leicht vermuten, daß das geringe Vorkommen von Tuberkulose im Magen dieselbe Ursache, wie im Duodenum, nämlich vermehrte Lipase (Pankreaslipase) hat. Wenn nun im Gegensatz dazu im Dickdarm häufig Tuberkulose entsteht, so können wir auch hierfür eine ganz zufriedenstellende Erklärung finden: Die Tuberkelbazillen, die sich in der Magenschleimhaut oder im Duodenum und oberen Jejunum ansiedeln, können von der Lipase unschädlich gemacht werden. Diejenigen aber, die mit dem Speisebrei oder verschluckten Sputum in den unteren Darmabschnitt gedrängt werden, kommen nur unzureichend mit der Lipase des Pankreassaftes in Berührung. Dabei kann wohl die Fetthülle der Bazillen vermindert, aber nicht völlig aufgelöst werden. Im unteren Darmabschnitt ist nahezu kein Pankreassaft mit seinem Lipasegehalt mehr vorhanden, sodaß der Tuberkelbazillus ungestört seine Fetthülle wieder ergänzen kann.

XIII. Der Lipasegehalt im Serum und in den Organen der Jungen von tuberkulös infizierten Meerschweinchen

Die Jungen von tuberkulös infizierten Meerschweinchen kommen durchweg untergewichtig zur Welt. Ihr Lipasegehalt ist weit geringer als der von gesund Geborenen (Tab. 13).

Tabelle 13. Der Lipasegehalt im Serum und in den Organen der 10 Tage alten Jungen von Meerschweinchen

Gesundheitszustand der Mutter	Tier Nr.	Körpergewicht	Lipasegehalt Serum	Lunge	Leber	Muskel
	301	60	6,8	5,0	8	7
T b c infiziert	302	45	6,7	4,0	7,5	6
	303	65	6,6	5,5	7,5	8
Durchschnitt:		57	6,7	4,8	8	7

	304	80	7,1	6,5	9	7,8
Normal	305	85	7,3	6,5	9,2	8,0
	306	85	7,3	6,5	9,5	7,9
Durchschnitt:		84	7,3	6,5	9,2	7,9

Werden diese Jungen nach 10 Tagen mit Tuberkelbazillen infiziert, dann sterben sie sehr rasch, viel rascher als gesund Infizierte. Es ist allgemein bekannt, daß von einer Vererbung der Tuberkulose nicht gesprochen werden kann. Obige Versuche zeigen aber, daß weniger eine Disposition zur Tuberkulose als eine Schädigung der Frucht intrauterin vererbbar ist, die so die Disposition schafft. Das ist aber unbedingt vom Lipasegehalt des Organismus abhängig. Dem würde auch entsprechen, was Turr (37) gefunden hat, daß bei Lymphatikern der Lipasewert höher ist als normal und bei Asthenikern derselbe niedriger ist (Tab. 14).

Tabelle 14. Anzahl der Tage, nach denen die 10 Tage alten Jungen, ab Infektionstag, starben

Gesundheitszustand von Mutter und Jungen	Tier Nr.	Körpergewicht	gestorben nach Tagen
Mutter Tbc infiziert Junge Tbc infiziert	307	105	26
	308	110	28
	309	120	28
	Durchschnitt:	112	27
Mutter gesund Junge Tbc infiziert	310	160	42
	311	150	38
	312	150	43
	Durchschnitt:	153	41

XIV. Zusammenfassung

1. Der Lipasegehalt im Serum der normalen Kaninchen ist im Durchschnitt 9, Meerschweinchen 7,5. Im Frühling und im Herbst ist etwas mehr als im Sommer vorhanden.
2. Die in langen Intervallen in aufsteigender Menge gespritzte Lipase führt im Tierserum zur Bildung von Antilipase, die die körpereigene Lipase hemmt. Diese in ihrer Wirkung gehemmte Lipase wird in vitro durch normale Lipase wieder aktiviert. Das Körpergewicht nimmt dabei continuierlich zu. Wird gleiche Menge in langen Intervallen gespritzt, so sinkt der Lipasegehalt nicht, jedoch steigt auch hier das Körpergewicht langsam an.
3. Die in kurzen Intervallen in aufsteigender Menge gespritzte Lipase bewirkt Lipaseanreicherung im Serum und rapiden Gewichtsabfall.

4. Lipaseinjektion in aufsteigender Menge und in kurzen Intervallen gespritzt, bewirkt starken Fettabbau im Blut und in den Organen. Bei Jnjektion in langen Intervallen ist mehr Fett als normal festzustellen.
5. Der Tuberkelbazillus wird durch die Lipase, indem er seine Fetthülle verliert, zu Granula.
6. Die infizierende Kraft von Granula ist sehr gering und bewirkt eine mehr produktive Form der Erkrankung.
7. Mit Granula erzeugtes Immunserum enthält viel Lipase. Diese Immunserumlipase wirkt nicht als Antitoxin, sondern vielmehr antibakterizid.
8. Der Herd der Infektion, der Käse, oder das Serum von schwer an Tuberkulose erkrankten Tieren enthalten nebst Antilipase viel Endotixin (Tuberkulin), das seinerseits die Lipase-Wirkung hemmt.
9. Der noch gesunde Teil von leicht angegriffenen Organen oder das Serum schwach infizierter Tiere enthalten mehr Exotoxin (Antilipase), das von normaler oder Immunserumlipase aktiviert wird.
10. Die infizierten Tiere sterben nach großer Lipasebehandlung rasch. Wird aber in langen Intervallen nur wenig und stets die gleiche Menge normale oder Immunserumlipase gespritzt, dann hat dies auf das Allgemeinbefinden des Tieres einen hervorragenden Einfluß.
11. Die Organempfindlichkeit der Tiere für die Tuberkulose hängt von ihrem Gehalt an Organlipase ab.
12. Die intrauterin erworbene Disposition zur Tuberkulose hängt vom Lipasegehalt im Blut und in den Organen ab.

XV. Literaturverzeichnis

1. E. Knaffl-Lenz: Medd. K. Vetenskapsakat. Nobelinst. 6 Nr. 2. 1—18; 1922.
2. P. Rona und Z. Bien: Bioch. Z. S. 64. 13; 1914.
3. Hanriot: C. v. S. Biol. 123. 753; 1896.
4. Vollhard: Z. s. Klin. Med. 42. 414. 43. 397; 1901.
5. Hamsik: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59; 1909.
6. Scheer: Klin. Woche 163; 1928
7. Bloch: Klin. Wsch. 1793; 1923
8. Rona und Michaelis: Biochem. Z. 31. 345; 1911.
9. Bergel: Münchener med. Wsch. Nr. 32. 1683; 1910: Nr. 33. 525; 1919.
10. R. I. Anderson und E. Chargaff: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 191, 159; 1932.
11. Kraut und Burger: H. S. Z. Physiolog. Chem. Bd. 209. S. 49; 1932.
12. Kanocz: Zeitschr. f. Tbc. Bd. 63 113; 1931.
13. Willstätter - Waldschmidt - Leitz: Zeitschr. Physiol. chem. 125. 93: 1922.
14. Rona: Praktikum d. Physiol. Chem. I. Teil: Ferment Methoden.
15. Röser: Lt. Killian Deutsche Z. s. f. Chirurgie 231 S. 159; 1931.
16. Rona und Petrow: Biochem. Z. S. 146. 144: 1924.
17. Blumensaat: Virchow Arch. Bd. 231 H. 3 S. 635; 1929.
18. Ida Hokuetzu: Med. ges. Z. S. Bd. 46 5797; 1930;
19. Frisch nnd Kollert: Beitr. Klin. Tbk. 43. 305: 1921 und 47, 146; 1921.
20. Danin: Beitr. zur Klin. Tbk. 77 S. 604; 1931.
21. Falkenheim u. György: Beitr. Klin. Tbk. 53. 250; 1922.
22. Much: Path. Biochem. Leipzig; 1922.
23. Calmette: Deutsch. med. Woch.; 1930.
24. Neumann-Matson: Beitr. Klin. Tbk.; 1926.
25. Shiga: Bakterio Immunologie S. 71; 1931.
26. Bergel: Beitr. Klin. Tbk. 38. 55; 1918.
27. Pollag: Brauers. Beitr. 27; 1913.
28. Fränkel: Virchow Arch. 104; 1886.
29. Shimodaira: Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 109 S. 445; 1911.
30. Wegel: In Frankf. Z. Path. 4; 1910.
31. Seyfarth: B. Kl. W. 1085; 1924 und Fischer Jena; 1920.
32. Hoppe: Seyler D. Arch. Kl. M. 52. 171; 1893.
33. Weichselbaum: Sitzungs-Ber. Akad. Wien Math. Naturw. Klasse (Abt. 3) 117, 211; 1908 u. W. Kl. W. Nr. 5; 1911.
34. Charnot: C. r. de l'acad. d. Se. 125. 1135; 1897.
35. Chabrol: Rev. de la tub. 8. 11. 279; 1911.
36. Lefas: Arch. gen. de med.; 1900.
37. Turr: Kindheilk. 43. 468: 1928.

Lebenslauf

Ich, Chinhong Ryang wurde am 24. März 1897 zu Riwon (Korea) geboren. Im Frühjahr 1914 bestand ich am Yongsäng-Gymnasium zu Hamheung das Reifeexamen, das mir die Berechtigung zum Studium erteilte. Das sofort angeschlossene Studium der Medizin absolvierte ich an der Medizin. Hochschule zu Keijo (Seoul), wo ich im März 1918 das Staatsexamen bestand.

Im selben Jahre konnte ich auch an derselben Hochschule zum Dr. med. promovieren.

Meine ärztliche Tätigkeit begann ich im Frühjahr 1918 als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Grierson-Hospitales in Songchin. Januar 1919 zog ich nach Tokio, um mich gynäkologischen Studien an der dortigen Universitätsklinik zu widmen.

Nach einjährigem Aufenthalt in Tokio ging ich wieder nach Riwon zurück, wo ich als Bezirksarzt Anstellung fand. September 1929 wurde ich als Verwaltungsarzt an das Eisenbahn-Hospital zu Shinhokusei versetzt, in welcher Eigenschaft ich bis zu meiner Reise nach Europa im März 1932 geblieben bin.

Diese Arbeit wurde im Sommersemester 1932 im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik zu Freiburg i. Br. begonnen und im Wintersemester 1932/33 ebenda zu Ende geführt.

Den Herren Professor Rehn, Priv.-Doz. Dr. Schneider und Dr. Widmann danke ich vielmals für ihre liebenswürdige Unterstützung mit Rat und Tat.